

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2003-525947

(P2003-525947A)

(43) 公表日 平成15年9月2日 (2003.9.2)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マ-ト* (参考)
C 0 7 K 5/06		C 0 7 K 5/06	4 C 0 8 4
A 6 1 K 38/55		A 6 1 P 25/28	4 H 0 4 5
A 6 1 P 25/28		43/00	1 1 1
43/00	1 1 1	A 6 1 K 37/64	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 44 頁)

(21) 出願番号 特願2001-565729 (P2001-565729)  
 (86) (22) 出願日 平成13年2月28日 (2001.2.28)  
 (85) 翻訳文提出日 平成14年9月2日 (2002.9.2)  
 (86) 国際出願番号 P C T / G B 0 1 / 0 0 8 5 5  
 (87) 国際公開番号 W O 0 1 / 0 6 6 5 6 4  
 (87) 国際公開日 平成13年9月13日 (2001.9.13)  
 (31) 優先権主張番号 0 0 0 5 2 5 1 . 4  
 (32) 優先日 平成12年3月3日 (2000.3.3)  
 (33) 優先権主張国 イギリス (G B)

(71) 出願人 メルク シャープ エンド ドーム リミ  
 テッド  
 イギリス国、ハートフォードシャー、ホッ  
 デスドン、ハートフォード ロード (番地  
 なし)  
 (72) 発明者 カストロ・ピネイロ、ホセ・ルイス  
 イギリス国、エセツクス・シー・エム・  
 20・2・キュー・アール、ハーロウ、イー  
 ストウイツク・ロード、ターリングス・パ  
 ーク  
 (74) 代理人 弁理士 川口 義雄 (外4名)

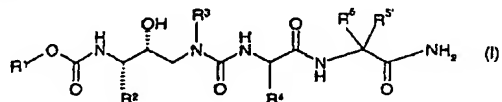
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ガンマーセクレターゼ阻害物質

(57) 【要約】

化学式 (1) で表される新規な尿素誘導体が開示され  
 る。これらの化合物はγ-セクレターゼの阻害物質であ  
 り、従って、アルツハイマー病の治療及び予防に有用で  
 ある。

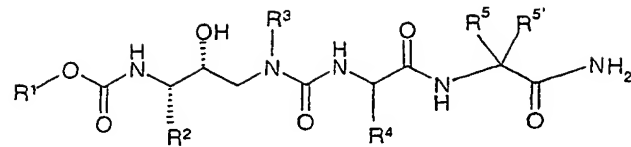
【化1】



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 化学式I：

【化1】



(I)

【式中：

R<sup>1</sup> は、

(1) C<sub>1-10</sub> アルキル、C<sub>2-10</sub> アルケニル、またはC<sub>2-10</sub> アルキニルであり；

これらは以下の基：

(i) ヒドロキシ；

(ii) カルボキシ；

(iii) ハロゲン；

(iv) C<sub>1-4</sub> アルコキシ；(v) C<sub>1-4</sub> アルコシカルボニル；

(vi) -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> [式中のR<sup>6</sup> 及びR<sup>7</sup> は、水素、C<sub>1-5</sub> アルキル、及びC<sub>1-5</sub> アルコキシC<sub>1-5</sub> アルキルから独立に選択される]；

(vii) -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> またはOCONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> [式中のR<sup>6</sup> 及びR<sup>7</sup> は独立に、上で定義された通りのものである]；

(viii) -N(R<sup>8</sup>)QR<sup>9</sup> [式中：Qは、C(O)、C(S)、SO<sub>2</sub>、またはC(NH)であり；R<sup>8</sup> は、水素またはC<sub>1-4</sub> アルキルであり；そして

R<sup>9</sup> は、水素、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、アミノ、C<sub>1-4</sub> アルキルアミノジ(C<sub>1-4</sub> アルキル)アミノであり、ここで、各アルキル基は独立に選択される]；

(ix) C<sub>3-7</sub> シクロアルキル；

(x) フェニルまたはナフチル；O、N、及びSから独立的に選択される1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を含み、そして、これらのヘテロ原子のうちの多くとも1つがOまたはSである5員のヘテロ環式の環；1個、2個、または3個の窒素原子を含む6員のヘテロ環式の環、これらのそれぞれは、以下の基：

(a) ハロゲン、シアノ、及びニトロ；

(b) ヒドロキシ；

(c) C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>2-4</sub> アルケニル、及びC<sub>2-4</sub> アルキニル

；

(d) C<sub>1-4</sub> アルコキシ；

(e) NR<sup>6</sup> R<sup>7</sup> [式中のR<sup>6</sup> 及びR<sup>7</sup> は独立的に、上で定義された通りのものである] ；

(f) CO<sub>2</sub> R<sup>8</sup> [式中のR<sup>8</sup> は独立的に、上で定義された通りのものである] ；

(g) CONR<sup>6</sup> R<sup>7</sup> またはOCONR<sup>6</sup> R<sup>7</sup> [式中のR<sup>6</sup> 及びR<sup>7</sup> は独立的に、上で定義された通りのものである] ；

(h) SO<sub>2</sub> NR<sup>6</sup> R<sup>7</sup> [式中のR<sup>6</sup> 及びR<sup>7</sup> は独立的に、上で定義された通りのものである] ；

(i) CH<sub>2</sub> NR<sup>6</sup> R<sup>7</sup> [式中のR<sup>6</sup> 及びR<sup>7</sup> は独立的に、上で定義された通りのものである] ；

(j) N(R<sup>8</sup>) COR<sup>8'</sup> [式中のR<sup>8</sup> は独立的に、上で定義された通りのものであり、そして、R<sup>8'</sup> は独立的に、R<sup>8</sup> に対して定義された通りのものである] ；及び

(k) NR<sup>8</sup> SO<sub>2</sub> R<sup>8'</sup> [式中のR<sup>8</sup> 及びR<sup>8'</sup> は独立的に、上で定義された通りのものである] ；

から独立的に選択される1個から3個の基で場合によって置換されてよく；

から独立的に選択される1個から3個の置換基で場合によって置換されてよく；

または、

(2) フェニルまたはナフチル；O、N、及びSから独立的に選択される1個

、2個、3個、または4個のヘテロ原子を含み、そして、これらのヘテロ原子のうちの多くとも1つがOまたはSである5員のヘテロ環式の環；1個、2個、または3個の窒素原子を含む6員のヘテロ環式の環であり；これらのそれぞれは、以下の基：

(a) ハロゲン、シアノ、及びニトロ；

(b) ヒドロキシ；

(c)  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{2-4}$  アルケニル、及び $C_{2-4}$  アルキニル；

(d)  $C_{1-4}$  アルコキシ；

(e)  $NR^6 R^7$  [式中の $R^6$  及び $R^7$  は独立的に、上で定義された通りのものである]；

(f)  $CO_2 R^8$  [式中の $R^8$  は独立的に、上で定義された通りのものである]；

(g)  $CONR^6 R^7$  または $OCOR^6 R^7$  [式中の $R^6$  及び $R^7$  は独立的に、上で定義された通りのものである]；

(h)  $SO_2 NR^6 R^7$  [式中の $R^6$  及び $R^7$  は独立的に、上で定義された通りのものである]；

(i)  $CH_2 NR^6 R^7$  [式中の $R^6$  及び $R^7$  は独立的に、上で定義された通りのものである]；

(j)  $N(R^8)COR^{8'}$  [式中の $R^8$  及び $R^{8'}$  は独立的に、上で定義された通りのものである]；及び

(k)  $NR^8 SO_2 R^{8'}$  [式中の $R^8$  及び $R^{8'}$  は独立的に、上で定義された通りのものである]；

から独立的に選択される1個から3個の基で場合によって置換されてよく；

$R^2$  及び $R^3$  は、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシ、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルケニルオキシ、 $C_{2-10}$  アルキニル、もしくは $C_{2-10}$  アルキニルオキシ；フェニル；ナフチル；O、N、及びSから独立的に選択される1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を含み、これらのヘテロ原子のうちの多くとも1つがOまたはSである5員のヘテロ芳香環；1個、2個、または3個の窒素原子を含む6員のヘテロ芳香環；及び、基 $(CH_2)_p Q^1$  [

式中の $Q^1$ は、フェニル；ナフチル；O、N、及びSから独立的に選択される1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を含み、これらのヘテロ原子のうちの多くとも1つがOまたはSである5員のヘテロ芳香環；及び、1個、2個、または3個の窒素原子を含む6員のヘテロ芳香環である]から独立的に選択され； $R^2$ 及び $R^3$ のそれぞれは独立的に、以下の基：

- (a) ハロゲン、シアノ、及びニトロ；
- (b) ヒドロキシ；
- (c)  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、及び $C_{2-6}$  アルキニル；
- (d) それらのうちのそれぞれが1個から3個のハロゲン原子で場合によって置換された $C_{1-6}$  アルコキシ及びフェノキシ；
- (e)  $NR^6R^7$  [式中の $R^6$ 及び $R^7$ は独立的に、上で定義された通りのものである]；
- (f)  $CO_2R^8$  [式中の $R^8$ は独立的に、上で定義された通りのものである]；
- (g)  $CONR^6R^7$  または  $ONR^6R^7$  [式中の $R^6$ 及び $R^7$ は独立的に、上で定義された通りのものである]；
- (h)  $SO_2NR^6R^7$  [式中の $R^6$ 及び $R^7$ は独立的に、上で定義された通りのものである]；
- (i)  $CH_2NR^6R^7$  [式中の $R^6$ 及び $R^7$ は独立的に、上で定義された通りのものである]；
- (j)  $N(R^8)COR^{8'}$  [式中の $R^8$ 及び $R^{8'}$ は独立的に、上で定義された通りのものである]；及び
- (k)  $NR^8SO_2R^{8'}$  [式中の $R^8$ 及び $R^{8'}$ は独立的に、上で定義された通りのものである]；

から独立的に選択される1個から3個の基で場合によって置換されてよく；

あるいは、 $R^3$ は水素であってよく；

$R^4$ 及び $R^5$ は、水素；ハロゲンで場合によって置換された $C_{1-6}$  アルキル；ヒドロキシ、チオール；アミノ； $C_{1-4}$  アルコキシ； $C_{1-4}$  アルキルチオ、カルボキシ、 $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル、及び、 $(CH_2)_qQ^2$  [式中

の $Q^2$ は、1個より多くないヘテロ原子がOまたはSであることを条件として、O、N、及びSから場合によって選択される1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を含む5員の不飽和ヘテロ環；1個、2個、または3個のN原子を含む6員の不飽和ヘテロ環；フェニル；ナフチル；もしくは、インドリルである縮合環であり、前述の環のそれぞれは、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、チオール、 $C_{1-4}$  アルキルチオ、ハロゲン、アミノ、カルボキシ、アミド、 $CO_2H$ 、及び、 $-NHC(NH_2)_2$  から独立的に選択される1個から3個の基で場合によって置換されている] から独立的に選択され；

$R^{5'}$  は水素原子であり；

あるいは、 $R^5$  と $R^{5'}$  は一緒になって、オキシ基を表し；

pは、ゼロ、1、2、または3であり；そして、

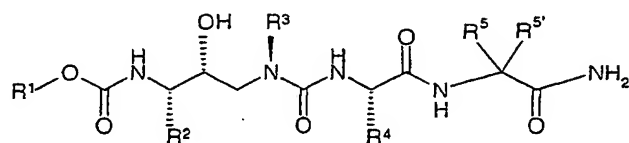
qは、ゼロ、1、2、または3であり；

どの炭素原子も1個より多くのヒドロキシ基で置換されていない。]

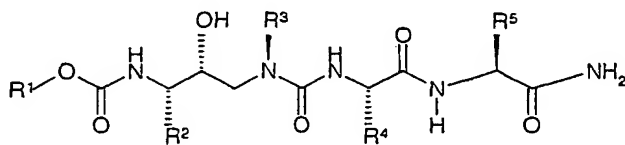
の化合物、もしくは、薬剤学的に許容可能なその塩。

【請求項2】 次の化学式I'または化学式I''：

【化2】



(I')



(I'')

で表される、請求項1記載の化合物、もしくは、薬剤学的に許容可能なその塩。

【請求項3】

$R^1$  が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{2-}$

4 アルケニル、C<sub>2-4</sub> アルキニル、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、及びアミノから選択される1個もしくは2個の基で場合によって置換されたC<sub>1-6</sub> アルキルまたはベンジルであり；

R<sup>2</sup> 及びR<sup>3</sup> が共に (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> Q<sup>1</sup> [式中のQ<sup>1</sup> は、以下の基：

(a) ハロゲン；

(b) ヒドロキシ；

(c) C<sub>1-3</sub> アルキル、C<sub>2-3</sub> アルケニル、及びC<sub>2-3</sub> アルキニル；

(d) それらのうちのそれぞれが3個までのハロゲン原子で場合によって置換されたC<sub>1-3</sub> アルコキシ及びフェノキシ；

(e) アミノ；

から独立的に選択される1個もしくは2個の基で場合によって置換されたフェニル、ピリジル、またはフリルである] であり；

R<sup>4</sup> 及びR<sup>5</sup> が、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、またはC<sub>1-4</sub> アルコキシ、及び (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub> Q<sup>2</sup> [式中のQ<sup>2</sup> は、ヒドロキシ、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、チオール、C<sub>1-4</sub> アルキルチオ、ハロゲン、アミノ、カルボキシ、アミド、CO<sub>2</sub>H、及び-NHC(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> で場合によって置換されたフェニルである] で場合によって置換されたC<sub>1-6</sub> アルキルから独立的に選択され；

pが1または2であり；そして

qがゼロまたは1である；

請求項1または請求項2記載の化合物。

【請求項4】 以下の化合物：

L-フェニルアラニンアミド、N- [ [ [3- [ [ (1, 1-ジメチルエトキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルメチル) アミノ] カルボニル] -L-ロイシル-, [R- (R\*, S\*)] -；

L-フェニルアラニンアミド、N- [ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルメチル) アミノ] カルボニル] -L-ロイシル-, [R- (R\*, S\*)] -；

L-フェニルアラニンアミド、N- [ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボ

ニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) ア  
ミノ] カルボニル] -L-ロイシル-, [R-(R\*, S\*)] -;

L-フェニルアラニンアミド、N-[ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボ  
ニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] [ (4-フェノキシフ  
ェニル) エチル] アミノ] カルボニル] -L-ロイシル-, [R-(R\*, S\*  
)] -;

L-フェニルアラニンアミド、N-[ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボ  
ニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] [ (4-クロロフェニ  
ル) メチル] アミノ] カルボニル] -L-ロイシル-, [R-(R\*, S\*)] -;

L-フェニルアラニンアミド、N-[ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボ  
ニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] [ (3-クロロフェニ  
ル) メチル] アミノ] カルボニル] -L-ロイシル-, [R-(R\*, S\*)] -;

L-フェニルアラニンアミド、N-[ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボ  
ニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] [ (2-クロロフェニ  
ル) メチル] アミノ] カルボニル] -L-ロイシル-, [R-(R\*, S\*)] -;

L-フェニルアラニンアミド、N-[ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボ  
ニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] [ (2-ピリジル) エ  
チル] アミノ] カルボニル] -L-ロイシル-, [R-(R\*, S\*)] -;

L-フェニルアラニンアミド、N-[ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボ  
ニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] [ (2-フリル) メチ  
ル] アミノ] カルボニル] -L-ロイシル-, [R-(R\*, S\*)] -;

L-フェニルアラニンアミド、N-[ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボ  
ニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] [ (4-トリフルオロ  
メトキシフェニル) メチル] アミノ] カルボニル] -L-ロイシル-, [R-(  
R\*, S\*)] -;

L-フェニルアラニンアミド、N-[ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボ



ニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) ア  
ミノ] カルボニル] -L-フェニルアラニル-, [R-(R\*, S\*)] -;

L-フェニルアラニンアミド、N-[ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボ  
ニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) ア  
ミノ] カルボニル] -L-ノルロイシル-, [R-(R\*, S\*)] -;

L-フェニルアラニンアミド、N-[ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボ  
ニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) ア  
ミノ] カルボニル] -L-ノルバリル-, [R-(R\*, S\*)] -;

L-フェニルアラニンアミド、N-[ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボ  
ニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) ア  
ミノ] カルボニル] -L-フェニルグリシル-, [R-(R\*, S\*)] -;

L-フェニルアラニンアミド、N-[ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボ  
ニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) ア  
ミノ] カルボニル] -L-アラニル-, [R-(R\*, S\*)] -;

L-フェニルアラニンアミド、N-[ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボ  
ニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) ア  
ミノ] カルボニル] -L-イソロイシル-, [R-(R\*, S\*)] -;

L-フェニルアラニンアミド、N-[ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボ  
ニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) ア  
ミノ] カルボニル] -L-バリル-, [R-(R\*, S\*)] -;

L-ロイシンアミド、N-[ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボニル] ア  
ミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) アミノ] カ  
ルボニル] -L-ロイシル-, [R-(R\*, S\*)] -;

L-ノルロイシンアミド、N-[ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボニル  
] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) アミノ  
] カルボニル] -L-ロイシル-, [R-(R\*, S\*)] -;

L-ノルバリニンアミド、N-[ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボニル]  
アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) アミノ]  
カルボニル] -L-ロイシル-, [R-(R\*, S\*)] -;

L-フェニルグリシンアミド、N- [ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) アミノ] カルボニル] -L-ロイシル-、[R- (R\*、S\*)] -；

D-ロイシンアミド、N- [ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) アミノ] カルボニル] -L-ロイシル-、[R- (R\*、S\*)] -；

L-アラニンアミド、N- [ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) アミノ] カルボニル] -L-ロイシル-、[R- (R\*、S\*)] -；

L-イソロイシンアミド、N- [ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) アミノ] カルボニル] -L-ロイシル-、[R- (R\*、S\*)] -；

L-バリンアミド、N- [ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) アミノ] カルボニル] -L-ロイシル-、[R- (R\*、S\*)] -；

L-ロイシンアミド、N- [ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) アミノ] カルボニル] -、[R- (R\*、S\*)] -；

L-フェニルグリシンアミド、N- [ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) アミノ] カルボニル] -、[R- (R\*、S\*)] -；

L-イソロイシンアミド、N- [ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) アミノ] カルボニル] -、[R- (R\*、S\*)] -；

から選択される請求項1記載の化合物、及び、薬剤学的に許容可能なそれらの塩。

【請求項5】 いずれかの先行する請求項による1種類もしくはそれ以上の化合物と薬剤学的に許容可能な担体とを含む薬剤組成物。

【請求項6】 人体の治療法において使用するための、請求項1から4のい

ずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】 前記治療が、ペーターアミロイドの沈着と関わりのある状態のためのものである、請求項 6 記載の化合物。

【請求項 8】 アルツハイマー病を治療または予防するための薬剤の製造における、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

本発明は、化合物、それらの塩、それらを含む薬剤組成物、それらの製造プロセス、及び、アルツハイマー病の治療におけるそれらの使用に関するものである。

## 【0002】

アルツハイマー病（AD）は、脳における、細胞外のプラーク及び細胞内の神経原線維のもつれの形態でのアミロイドの異常沈着により特徴付けられる。アミロイドの蓄積速度は、形成速度、凝集速度、及び、脳からの駆出速度の組合せである。アミロイドプラークの主要構成成分は、それよりずっと大きなサイズの前駆タンパク質のタンパク質加水分解生成物である4 kDのアミロイドタンパク質（ $\beta$ A4、また、A $\beta$ 、 $\beta$ -タンパク質、及び $\beta$ APとも呼ばれる）である、と一般に認められている。天然A $\beta$ アミロイドの不揃いな（ragged）NH<sub>2</sub>-末端及びCOOH-末端は、その生合成（biogenesis）にプロテオリシスの複雑なメカニズムが関わっていることを示している。

## 【0003】

アミロイド前駆タンパク質（APPまたはA $\beta$ PP）は、大きな外部ドメイン、膜内に伸びた領域、及び、短い細胞質テイルを伴う受容体様構造を有している。単一の遺伝子における3種類のエキソンの交互スプライシングからAPPの種々のイソ型が生じ、それらは、それぞれ、695個のアミノ酸、751個のアミノ酸、及び、770個のアミノ酸を有している。

## 【0004】

A $\beta$ ドメインは、APPの細胞外ドメインと貫膜ドメインの両部分を包含しており、従って、その放出は、そのNH<sub>2</sub>-末端及びCOOH-末端を発生させる2つの別個なタンパク質加水分解事象の存在を意味している。膜からAPPを放出し、そして、APP（APPs）の可溶性COOH-先端切断（truncated）型を発生させる、少なくとも2つの分泌メカニズムが存在する。膜からAPP及びそのフラグメントを放出するプロテアーゼは、「セクレターゼ」と呼ばれている。殆どのAPPsは、A $\beta$ ドメイン内（残基Lys<sup>16</sup>とLe

u<sup>17</sup> との間)で開裂(cleave)して $\alpha$ -APPsを放出し、且つ、そっくりそのままの形態でのA $\beta$ の放出を妨げる、推定上の $\alpha$ -セクレターゼにより放出される。APPsの大部分は、A $\beta$ のNH<sub>2</sub>-末端近くで開裂し、且つ、A $\beta$ ドメイン全体を含むCOOH-末端フラグメント(CTFs)を生成する、 $\beta$ -セクレターゼにより放出される。細胞外区画でこれらのフラグメントが見られるということは、A $\beta$ のCOOH-末端を発生し得る正常な条件下において、別のタンパク質加水分解活性( $\gamma$ -セクレターゼ)が存在することを示唆している。

#### 【0005】

$\gamma$ -セクレターゼ自体は、その活性が、プレセニリン-1の存在に依存しているものと考えられている。完全には理解されていない仕方、プレセニリン-1は自動開裂を受けるようである。

#### 【0006】

本発明の化合物は、推定上の $\gamma$ -セクレターゼの活性を阻害し、これにより、不溶性A $\beta$ の形成を防止すると共に、A $\beta$ の生成を阻むことにより、ADを治療するのに有用である。その上、本化合物のうちの幾つかの化合物は、全長プレセニリン-1を安定化することもできる。

#### 【0007】

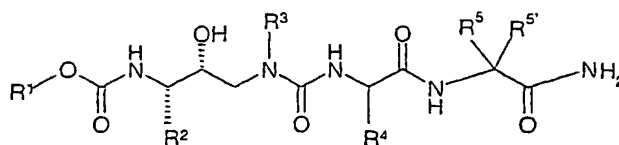
更なる態様では、本出願の化合物のうちの幾つかの化合物は、プレセニリン-1開裂の阻害物質として有用である。

#### 【0008】

本発明は、次の化学式1:

#### 【0009】

#### 【化3】



(I)

[式中:]

$R^1$  は、(1)  $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、または  $C_{2-1}$

o アルキニルであり；

これらは以下の基：

(i) ヒドロキシ；

(ii) カルボキシ；

(iii) ハロゲン；

(iv)  $C_{1-4}$  アルコキシ；

(v)  $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル；

(vi)  $-NR^6 R^7$  [式中の  $R^6$  及び  $R^7$  は、水素、 $C_{1-5}$  アルキル、及び  $C_{1-5}$  アルコキシ  $C_{1-5}$  アルキルから独立的に選択される]；

(vii)  $-CONR^6 R^7$  または  $OCONR^6 R^7$  [式中の  $R^6$  及び  $R^7$  は、独立的に、上で定義された通りのものである]；

(viii)  $-N(R^8)QR^9$  [式中:]

$Q$  は、 $C(O)$ 、 $C(S)$ 、 $SO_2$ 、または  $C(NH)$  であり；

$R^8$  は、水素または  $C_{1-4}$  アルキルであり；そして

$R^9$  は、水素、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノジ ( $C_{1-4}$  アルキル) アミノであって、ここで、各アルキル基は独立的に選択される]；

(ix)  $C_{3-7}$  シクロアルキル；

(x) フェニルまたはナフチル；O、N、及びSから独立的に選択される1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を含み、そして、これらのヘテロ原子のうちの多くとも1つがOまたはSである5員のヘテロ環式の環；1個、2個、または3個の窒素原子を含む6員のヘテロ環式の環；これらのそれぞれは、以下の基：

(a) ハロゲン、シアノ、及びニトロ；

(b) ヒドロキシ；

(c)  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{2-4}$  アルケニル、及び  $C_{2-4}$  アルキニル；

(d)  $C_{1-4}$  アルコキシ；

(e)  $\text{NR}^6\text{R}^7$  [式中の $\text{R}^6$ 及び $\text{R}^7$ は独立的に、上で定義された通りのものである]；

(f)  $\text{CO}_2\text{R}^8$  [式中の $\text{R}^8$ は独立的に、上で定義された通りのものである]；

(g)  $\text{CONR}^6\text{R}^7$  または  $\text{OCONR}^6\text{R}^7$  [式中の $\text{R}^6$ 及び $\text{R}^7$ は独立的に、上で定義された通りのものである]；

(h)  $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$  [式中の $\text{R}^6$ 及び $\text{R}^7$ は独立的に、上で定義された通りのものである]；

(i)  $\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$  [式中の $\text{R}^6$ 及び $\text{R}^7$ は独立的に、上で定義された通りのものである]；

(j)  $\text{N}(\text{R}^8)\text{COR}^{8'}$  [式中の $\text{R}^8$ は独立的に、上で定義された通りのものであり、そして、 $\text{R}^{8'}$ は独立的に、 $\text{R}^8$ に対して定義された通りのものである]；及び

(k)  $\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^{8'}$  [式中の $\text{R}^8$ 及び $\text{R}^{8'}$ は独立的に、上で定義された通りのものである]；

から独立的に選択される1個から3個の基で場合によって置換されてよく；

から独立的に選択される1個から3個の置換基で場合によって置換されてよく、

または

(2) フェニルまたはナフチル；O、N、及びSから独立的に選択される1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を含み、そして、これらのヘテロ原子のうちの多くとも1つがOまたはSである5員のヘテロ環式の環；1個、2個、または3個の窒素原子を含む6員のヘテロ環式の環であり；これらそれぞれは、以下の基：

(a) ハロゲン、シアノ、及びニトロ；

(b) ヒドロキシ；

(c)  $\text{C}_{1-4}$  アルキル、 $\text{C}_{2-4}$  アルケニル、及び $\text{C}_{2-4}$  アルキニル；

(d)  $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ；

(e)  $\text{NR}^6\text{R}^7$  [式中の $\text{R}^6$ 及び $\text{R}^7$ は独立的に、上で定義された通りのものである]；

(f)  $\text{CO}_2\text{R}^8$  [式中の $\text{R}^8$ は独立的に、上で定義された通りのものである] ;

(g)  $\text{CONR}^6\text{R}^7$  または  $\text{OCONR}^6\text{R}^7$  [式中の $\text{R}^6$ 及び $\text{R}^7$ は独立的に、上で定義された通りのものである] ;

(h)  $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$  [式中の $\text{R}^6$ 及び $\text{R}^7$ は独立的に、上で定義された通りのものである] ;

(i)  $\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$  [式中の $\text{R}^6$ 及び $\text{R}^7$ は独立的に、上で定義された通りのものである] ;

(j)  $\text{N}(\text{R}^8)\text{COR}^{8'}$  [式中の $\text{R}^8$ 及び $\text{R}^{8'}$ は独立的に、上で定義された通りのものである] ; 及び

(k)  $\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^{8'}$  [式中の $\text{R}^8$ 及び $\text{R}^{8'}$ は独立的に、上で定義された通りのものである] ;

から独立的に選択される1個から3個の基で場合によって置換されてよく ;

$\text{R}^2$  及び  $\text{R}^3$  は、 $\text{C}_{1-10}$  アルキル、 $\text{C}_{1-10}$  アルコキシ、 $\text{C}_{2-10}$  アルケニル、 $\text{C}_{2-10}$  アルケニルオキシ、 $\text{C}_{2-10}$  アルキニル、もしくは  $\text{C}_{2-10}$  アルキニルオキシ ; フェニル ; ナフチル ; O、N、及びSから独立的に選択される1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を含み、これらのヘテロ原子のうちの多くとも1つがOまたはSである5員のヘテロ芳香環 ; 1個、2個、または3個の窒素原子を含む6員のヘテロ芳香環 ; 及び、基  $(\text{CH}_2)_p\text{Q}^1$  [ 式中の $\text{Q}^1$  は、フェニル ; ナフチル ; O、N、及びSから独立的に選択される1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を含み、これらのヘテロ原子のうちの多くとも1つがOまたはSである5員のヘテロ芳香環 ; 及び、1個、2個、または3個の窒素原子を含む6員のヘテロ芳香環である] から独立的に選択され ;  $\text{R}^2$  及び  $\text{R}^3$  のそれぞれは独立的に、以下の基 :

(a) ハロゲン、シアノ、及びニトロ ;

(b) ヒドロキシ ;

(c)  $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニル、及び  $\text{C}_{2-6}$  アルキニル ;

(d) それらのうちのそれぞれが1個から3個のハロゲン原子で場合によって置換された  $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ及びフェノキシ ;



(e)  $\text{NR}^6\text{R}^7$  [式中の $\text{R}^6$ 及び $\text{R}^7$ は独立的に、上で定義された通りのものである] ;

(f)  $\text{CO}_2\text{R}^8$  [式中の $\text{R}^8$ は独立的に、上で定義された通りのものである] ;

(g)  $\text{CONR}^6\text{R}^7$  または  $\text{OCONR}^6\text{R}^7$  [式中の $\text{R}^6$ 及び $\text{R}^7$ は独立的に、上で定義された通りのものである] ;

(h)  $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$  [式中の $\text{R}^6$ 及び $\text{R}^7$ は独立的に、上で定義された通りのものである] ;

(i)  $\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$  [式中の $\text{R}^6$ 及び $\text{R}^7$ は独立的に、上で定義された通りのものである] ;

(j)  $\text{N}(\text{R}^8)\text{COR}^{8'}$  [式中の $\text{R}^8$ 及び $\text{R}^{8'}$ は独立的に、上で定義された通りのものである] ; 及び

(k)  $\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^{8'}$  [式中の $\text{R}^8$ 及び $\text{R}^{8'}$ は独立的に、上で定義された通りのものである] ;

から独立的に選択される1個から3個の基で場合によって置換されており ;

あるいは、 $\text{R}^3$ は水素であってよく ;

$\text{R}^4$  及び  $\text{R}^5$  は、水素 ; ハロゲンで場合によって置換された  $\text{C}_{1-6}$  アルキル ; ヒドロキシ、チオール ; アミノ ;  $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ ;  $\text{C}_{1-4}$  アルキルチオ、カルボキシ、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシカルボニル、及び、 $(\text{CH}_2)_q\text{Q}^2$  [式中の $\text{Q}^2$ は、1個より多くないヘテロ原子がOまたはSであることを条件として、O、N、及びSから場合によって選択される1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を含む5員の不飽和ヘテロ環 ; 1個、2個、または3個のN原子を含む6員の不飽和ヘテロ環 ; フェニル ; ナフチル ; もしくは、インドリルである縮合環であり、前述の環のそれぞれは、ヒドロキシ、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ、チオール、 $\text{C}_{1-4}$  アルキルチオ、ハロゲン、アミノ、カルボキシ、アミド、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、及び、 $-\text{NHC}(\text{NH}_2)_2$  から独立的に選択される1個から3個の基で場合によって置換されている] から独立的に選択され ;

$\text{R}^{5'}$  は水素原子であり ;

代替的に、 $\text{R}^5$  と  $\text{R}^{5'}$  は一緒になって、オキソ基を表し ;

pは、ゼロ、1、2、または3であり；そして、

qは、ゼロ、1、2、または3であり；

どの炭素原子も1個より多くのヒドロキシ基で置換されていない。]

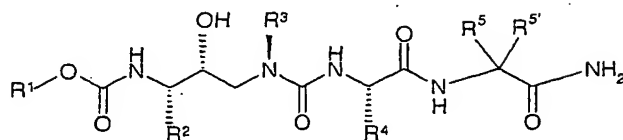
の化合物、もしくは、薬剤学的に許容可能なその塩を提供する。

[0010]

一つの実施形態では、本発明の化合物は、次の化学式I'：

[0011]

[化4]



(I')

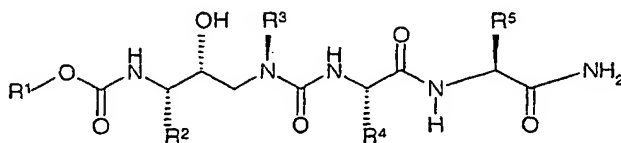
[式中のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、及びR<sup>5</sup>は、上で定義された通りのものである]で表される。

[0012]

別の実施形態では、次の化学式I''：

[0013]

[化5]



(I'')

[式中のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、及びR<sup>5</sup>は、上で定義された通りのものである]で表される化合物が提供される。

[0014]

置換基に関する以下の好適な定義が、それらの置換基を引用する化学式I、I

、及び1'のそれぞれに適用される。

【0015】

好適には、R<sup>1</sup>は、

(1) C<sub>1-10</sub> アルキル、C<sub>2-10</sub> アルケニル、またはC<sub>2-10</sub> アルキニルであり；

これらは以下の置換基：

(i) ヒドロキシ；

(ii) ハロゲン；

(iii) アミノ；

(iv) C<sub>1-4</sub> アルコキシ；及び

(v) 以下の基：

(a) ハロゲン、シアノ、及びニトロ；

(b) ヒドロキシ；

(c) C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>2-4</sub> アルケニル、及びC<sub>2-4</sub> アルキニル；

(d) C<sub>1-4</sub> アルコキシ；及び

(e) アミノ；

から独立的に選択される1個から2個の基により場合によって置換されたフェニル；

から独立的に選択される1個から3個の置換基で場合によって置換されてよく；

または、

(2) 以下の基：

(a) ハロゲン、シアノ、及びニトロ；

(b) ヒドロキシ；

(c) C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>2-4</sub> アルケニル、及びC<sub>2-4</sub> アルキニル；

(d) C<sub>1-4</sub> アルコキシ；及び

(e) アミノ；

から独立的に選択される1個から2個の基により場合によって置換されたフェニル；

である。

## 【0016】

最も好適には、 $R^1$  は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{2-4}$  アルケニル、 $C_{2-4}$  アルキニル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、及びアミノから選択される1個から2個の基により場合によって置換された、 $C_{1-6}$  アルキルまたはベンジルである。

## 【0017】

また、 $R^1$  は、置換されていないベンジル、あるいは、 $t$ -ブチル等の置換されていない $C_{1-6}$  アルキルであってよい。

## 【0018】

$R^1$  がヘテロ環式の環である場合、その環は、飽和されていてもよいし、部分的に飽和されていてもよく、更には、不飽和であってもよい。好適には、そのヘテロ環式の環はヘテロ芳香環である。

## 【0019】

$R^2$  及び $R^3$  は、フェニル；ナフチル；O、N、及びSから独立的に選択される1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を含み、それらのヘテロ原子のうちの多くとも1つがOまたはSである5員のヘテロ芳香環；1個、2個、または3個の窒素原子を含む6員のヘテロ芳香環；及び、基 $(CH_2)_p Q^1$  [式中の $Q^1$  は、フェニル；ナフチル；O、N、及びSから独立的に選択される1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を含み、それらのヘテロ原子のうちの多くとも1つがOまたはSである5員のヘテロ芳香環；及び、1個、2個、または3個の窒素原子を含む6員のヘテロ芳香環である] から独立的に選択されてよく； $R^2$  及び $R^3$  のそれぞれは独立的に、以下の基：

(a) ハロゲン、シアノ、及びニトロ；

(b) ヒドロキシ；

(c)  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{2-4}$  アルケニル、及び $C_{2-4}$  アルキニル；

(d) それぞれが1個から3個のハロゲン原子で場合によって置換された $C_{1-6}$  アルコキシ及びフェノキシ；

(e)  $NR^6 R^7$  [式中の $R^6$  及び $R^7$  は独立的に、上で定義された通りのものである]；

(f)  $\text{CO}_2\text{R}^8$  [式中の $\text{R}^8$ は独立的に、上で定義された通りのものである]  
];

(g)  $\text{CONR}^6\text{R}^7$  [式中の $\text{R}^6$ 及び $\text{R}^7$ は独立的に、上で定義された通りのものである];

(h)  $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$  [式中の $\text{R}^6$ 及び $\text{R}^7$ は独立的に、上で定義された通りのものである];

(i)  $\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$  [式中の $\text{R}^6$ 及び $\text{R}^7$ は独立的に、上で定義された通りのものである];

(j)  $\text{N}(\text{R}^8)\text{COR}^{8'}$  [式中の $\text{R}^8$ 及び $\text{R}^{8'}$ は独立的に、上で定義された通りのものである];及び

(k)  $\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^{8'}$  [式中の $\text{R}^8$ 及び $\text{R}^{8'}$ は独立的に、上で定義された通りのものである];

から独立的に選択される1個から3個の基で場合によって置換されている。

#### [0020]

より好適には、 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ は、 $(\text{CH}_2)_p\text{Q}^1$ である。

#### [0021]

好適には、 $\text{Q}^1$ は、以下の基:

(a) ハロゲン、シアノ、及びニトロ;

(b) ヒドロキシ;

(c)  $\text{C}_{1-3}$  アルキル、 $\text{C}_{2-3}$  アルケニル、及び $\text{C}_{2-3}$  アルキニル;

(d) それぞれが3個までのハロゲン原子で場合によって置換された $\text{C}_{1-3}$  アルコキシ及びフェノキシ;

(e) アミノ;

から独立的に選択される1個から2個の基で場合によって置換されたフェニル、ピリジル、またはフリルである。

#### [0022]

特に、 $\text{Q}^1$ は、塩素、トリフルオロメトキシまたはフェノキシで場合によって置換されたフェニル、ピリジル、あるいはフリルである。

#### [0023]

$R^3$  は、特に、ベンジル、フェネチル、4-フェノキシフェネチル、4-クロロベンジル、3-クロロベンジル、2-クロロベンジル、2-ピリジルメチル、2-フリル、または4-トリフルオロメトキシベンジルである。

【0024】

一つの実施形態では、 $R^2$  はベンジルである。

【0025】

好適には、 $R^4$  及び  $R^5$  は、場合によって置換された  $C_{1-6}$  アルキル及び  $(CH_2)_q$   $Q^2$  から独立的に選択される。より好適には、 $R^4$  及び  $R^5$  は、 $C_{1-6}$  アルキル及び  $(CH_2)_q$   $Q^2$  から独立的に選択される。

【0026】

好適には、 $Q^2$  は、場合によって置換されたフェニルである。より好適には、 $Q^2$  はフェニルである。

【0027】

特に、 $R^4$  及び  $R^5$  は、イソブチル、ベンジル、 $n$ -ブチル、 $n$ -プロピル、メチル、 $s$ -ブチル、イソプロピル、及びフェニルから独立的に選択される。

【0028】

一つの実施形態では、 $R^5$  及び  $R^{5'}$  はオキソ基である。

【0029】

$p$  は、好適には1、2、または3であり、特に1または2である。

【0030】

$q$  は、好適にはゼロまたは1である。

【0031】

従って、化学式1及び1'で表される化合物のサブクラスが提供され、ここでは：

$R^1$  は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{2-4}$  アルケニル、 $C_{2-4}$  アルキニル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、及びアミノから選択される1個から2個の基で場合によって置換された  $C_{1-6}$  アルキルまたはベンジルであり；

$R^2$  及び  $R^3$  は共に、 $(CH_2)_p$   $Q^1$  [式中の  $Q^1$  は、以下の基：

- (a) ハロゲン；
  - (b) ヒドロキシ；
  - (c) C<sub>1-3</sub> アルキル、C<sub>2-3</sub> アルケニル、及び C<sub>2-3</sub> アルキニル；
  - (d) それぞれが 3 個までのハロゲン原子で場合によって置換された C<sub>1-3</sub> アルコキシ及びフェノキシ；
  - (e) アミノ；
- から独立的に選択される 1 個から 2 個の基で場合によって置換されたフェニル、ビリジル、またはフリルである] であり；
- R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノまたは C<sub>1-4</sub> アルコキシで場合によって置換された C<sub>1-6</sub> アルキル、及び (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub> Q<sup>2</sup> [式中の Q<sup>2</sup> は、ヒドロキシ、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、チオール、C<sub>1-4</sub> アルキルチオ、ハロゲン、アミノ、カルボキシ、アミド、CO<sub>2</sub>H、及び -NH C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> で場合によって置換されたフェニルである] から独立的に選択され；

p は、1 または 2 であり；そして、

q は、ゼロまたは 1 である。

#### 【0032】

不確かさを避けるために述べると、部分 R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> および R<sup>8'</sup> が式 (I) の化合物の定義において一回より多く出てくる場合には、これら部分は独立に選択される。

#### 【0033】

本明細書で使用する場合、「C<sub>1-10</sub> アルキル」という表現は、メチル及びエチル基、並びに、直鎖状及び分枝状のプロピル、ブチル、ペンチル、及びヘキシル基を含む。特別なアルキル基は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、及び t-ブチルである。「C<sub>1-6</sub> アルキル」、「C<sub>1-4</sub> アルキル」、「C<sub>2-10</sub> アルケニル」、「C<sub>2-4</sub> アルケニル」、「C<sub>2-10</sub> アルキニル」、及び「C<sub>2-4</sub> アルキニル」等の、そこから派生する表現は、類似した仕方で解釈されたい。

#### 【0034】

本明細書で使用する場合、「C<sub>3-7</sub> シクロアルキル」という表現は、シクロプロピル及びシクロヘキシル等の、環状のプロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、及びヘプチル基を含む。

#### 【0035】

「ヘテロ環式」という用語は、飽和した環、部分的に飽和した環、もしくは不飽和の環を含む。不飽和のヘテロ環式の環は、ヘテロ芳香環としても知られている。

#### 【0036】

適切な5員及び6員のヘテロ芳香環は、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、及びチアジアゾリル基を含む。4個の窒素原子を包含する適当な5員のヘテロ芳香環は、テトラゾリルである。3個の窒素原子を包含する適当な6員のヘテロ芳香環は、1, 2, 4-トリアジン及び1, 3, 5-トリアジンを含む。飽和した適当なヘテロ環式の環は、ピペラジン、モルホリン、ピペリジン、テトラヒドロフラン、及びテトラヒドロチオフェンを含む。テトラヒドロフランが好適である。

#### 【0037】

本明細書で使用する場合、「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素を含み、そのうちのフッ素及び塩素が好適であり、特には塩素が好適である。

#### 【0038】

本明細書で使用する場合、「C<sub>1-4</sub> アルコキシ」という用語は、メトキシ及びエトキシ基、並びに、シクロプロピルメトキシを含めた直鎖状、分枝状、及び環状のプロポキシ及びブトキシ基を含む。

#### 【0039】

本発明による特定の例は：

L-フェニルアラニンアミド、N- [ [ [3- [ [ (1, 1-ジメチルエトキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルメチル) アミノ] カルボニル] -L-ロイシル-, [R-(R\*, S\*)] -;



L-フェニルアラニンアミド、N- [ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルメチル) アミノ] カルボニル] -L-ロイシル-, [R- (R\*, S\*)] -;

L-フェニルアラニンアミド、N- [ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) アミノ] カルボニル] -L-ロイシル-, [R- (R\*, S\*)] -;

L-フェニルアラニンアミド、N- [ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] [ (4-フェノキシフェニル) エチル] アミノ] カルボニル] -L-ロイシル-, [R- (R\*, S\*)] -;

L-フェニルアラニンアミド、N- [ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] [ (4-クロロフェニル) メチル] アミノ] カルボニル] -L-ロイシル-, [R- (R\*, S\*)] -;

L-フェニルアラニンアミド、N- [ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] [ (3-クロロフェニル) メチル] アミノ] カルボニル] -L-ロイシル-, [R- (R\*, S\*)] -;

L-フェニルアラニンアミド、N- [ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] [ (2-クロロフェニル) メチル] アミノ] カルボニル] -L-ロイシル-, [R- (R\*, S\*)] -;

L-フェニルアラニンアミド、N- [ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] [ (2-ピリジル) エチル] アミノ] カルボニル] -L-ロイシル-, [R- (R\*, S\*)] -;

L-フェニルアラニンアミド、N- [ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] [ (2-フリル) メチル] アミノ] カルボニル] -L-ロイシル-, [R- (R\*, S\*)] -;

L-フェニルアラニンアミド、N- [ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボ

ニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] [(4-トリフルオロ  
メトキシフェニル) メチル] アミノ] カルボニル] -L-ロイシル-, [R- (R\*, S\*)] -;

L-フェニルアラニンアミド、N- [[ [3- [(ベンジルオキシ) カルボ  
ニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) ア  
ミノ] カルボニル] -L-フェニルアラニル-, [R- (R\*, S\*)] -;

L-フェニルアラニンアミド、N- [[ [3- [(ベンジルオキシ) カルボ  
ニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) ア  
ミノ] カルボニル] -L-ノルロイシル-, [R- (R\*, S\*)] -;

L-フェニルアラニンアミド、N- [[ [3- [(ベンジルオキシ) カルボ  
ニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) ア  
ミノ] カルボニル] -L-ノルバリル-, [R- (R\*, S\*)] -;

L-フェニルアラニンアミド、N- [[ [3- [(ベンジルオキシ) カルボ  
ニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) ア  
ミノ] カルボニル] -L-フェニルグリシル-, [R- (R\*, S\*)] -;

L-フェニルアラニンアミド、N- [[ [3- [(ベンジルオキシ) カルボ  
ニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) ア  
ミノ] カルボニル] -L-アラニル-, [R- (R\*, S\*)] -;

L-フェニルアラニンアミド、N- [[ [3- [(ベンジルオキシ) カルボ  
ニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) ア  
ミノ] カルボニル] -L-イソロイシル-, [R- (R\*, S\*)] -;

L-フェニルアラニンアミド、N- [[ [3- [(ベンジルオキシ) カルボ  
ニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) ア  
ミノ] カルボニル] -L-バリル-, [R- (R\*, S\*)] -;

L-ロイシニアミド、N- [[ [3- [(ベンジルオキシ) カルボニル] ア  
ミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) アミノ] カ  
ルボニル] -L-ロイシル-, [R- (R\*, S\*)] -;

L-ノルロイシニアミド、N- [[ [3- [(ベンジルオキシ) カルボニル  
] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) アミノ]

]カルボニル] -L-ロイシル-, [R-(R\*, S\*)] -;

L-ノルバリンアミド、N-[ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) アミノ] カルボニル] -L-ロイシル-, [R-(R\*, S\*)] -;

L-フェニルグリシンアミド、N-[ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) アミノ] カルボニル] -L-ロイシル-, [R-(R\*, S\*)] -;

D-ロイシンアミド、N-[ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) アミノ] カルボニル] -L-ロイシル-, [R-(R\*, S\*)] -;

L-アラニンアミド、N-[ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) アミノ] カルボニル] -L-ロイシル-, [R-(R\*, S\*)] -;

L-イソロイシンアミド、N-[ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) アミノ] カルボニル] -L-ロイシル-, [R-(R\*, S\*)] -;

L-バリンアミド、N-[ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) アミノ] カルボニル] -L-ロイシル-, [R-(R\*, S\*)] -;

L-ロイシンアミド、N-[ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) アミノ] カルボニル] -, [R-(R\*, S\*)] -;

L-フェニルグリシンアミド、N-[ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) アミノ] カルボニル] -, [R-(R\*, S\*)] -;

L-イソロイシンアミド、N-[ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) アミノ] カルボニル] -, [R-(R\*, S\*)] -;

及び、薬剤学的に許容可能なそれらの塩;

を含む。

【0040】

薬剤学的に許容可能な塩の例は、塩酸塩、硫酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、酢酸塩、メタンスルホン酸塩、リン酸塩、シュウ酸塩、及び安息香酸塩である。

【0041】

本発明の化合物は、 $\gamma$ セクレターゼの阻害物質としての活性を有している。一つの好適な実施形態では、本発明の化合物は、PS-1のプロテオリシスを阻害する。

【0042】

また、本発明は、この発明の1つもしくはそれ以上の化合物と、薬剤学的に許容可能な担体とを含む薬剤組成物も提供する。好適には、これらの組成物は、経口投与用、非経口投与用、鼻腔内投与用、舌下投与用、または直腸投与用、あるいは、吸入もしくは吹入により投与するための、錠剤、丸剤、カプセル剤、粉末剤、顆粒剤、無菌の非経口用溶液または懸濁液、一定量供給式のエアロゾルまたは液体スプレー、滴剤、アンプル剤、経皮的なパッチ剤、自動注入装置、または坐剤等の、1回量剤の形態である。錠剤等の固形組成物を調製する場合、本発明の化合物または薬剤学的に許容可能なその塩の均質な混合物を含有する固形の前調合組成物を形成するために、その主要活性成分は、薬剤学的な担体、例えば、トウモロコシデンプン、ラクトース、スクロース、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム、またはゴム質等の慣習的な錠剤化成分、あるいは、モノオレイン酸ソルビタン、ポリエチレングリコール等の界面活性剤、及び、他の薬剤学的な希釈剤、例えば水と混合される。これらの前調合組成物を均質と呼ぶ場合、それは、その活性成分がその組成物全体を通じて均等に分散しており、従って、その組成物を錠剤や丸剤及びカプセル剤等の同等に有効な1回量剤形に容易に小分けできることを意味している。この固形の前調合組成物は、次いで、0.1mgから約500mgまでの本発明の活性成分を含有する、以上で説明されたタイプの1回量剤形に小分けされる。典型的には、それらの1回量剤形は、1mgから100mgまで、例えば1mg、2mg、5mg、10mg、25mg、50mg、または100mgの本活性成分

を含有する。新規な本組成物の錠剤または丸剤は、作用を長引かせるという利点  
が得られる剤形をもたらすべく、被覆するか、あるいは他の仕方で調合すること  
ができる。例えば、この錠剤または丸剤は、外側コンポーネントが内側コンポー  
ネント上の外被の形態をなす、内側用量コンポーネントと外側用量コンポーネン  
トとから構成することができる。これらの2つのコンポーネントは、胃内での分  
解に抵抗する働きをして、内側コンポーネントが十二指腸へ完全な状態で進入す  
るのを可能にするか、もしくは、遅れた状態での放出を可能にする腸溶層で分離  
することができる。そのような腸溶層または被覆用に種々の材料を使用すること  
ができ、そのような材料は、数多くの高分子酸、及び、シェラック、セチルアル  
コール、及び酢酸セルロースの如き材料と高分子酸との混合物を含む。

【0043】

また、本発明は、人体の治療法において使用するための本発明の化合物または  
薬剤学的に許容可能なその塩も提供する。好適には、その治療は、 $\beta$ -アミロイ  
ドの沈着に関わる状態に対するものである。好適には、その状態は、アルツハイ  
マー病等、 $\beta$ -アミロイド沈着と関わりを有する神経病学的な疾患である。

【0044】

更に、本発明は、アルツハイマー病を治療または予防するための薬剤の製造に  
おける、本発明の化合物または薬剤学的に許容可能なその塩の使用法も提供する

【0045】

また、アルツハイマー病に罹っているか、もしくは罹る傾向を有する被検者の  
治療法も開示され、その方法は、その被検者に、有効量の本発明による化合物ま  
たは薬剤学的に許容可能なその塩を投与するステップを含む。

【0046】

経口投与用もしくは注射による投与用として本発明の新規な組成物を組み込み  
得る液状の剤形は、水溶液剤、適当に香味付けされたシロップ剤、水性または油  
性の懸濁剤、及び、綿実油、胡麻油、ヤシ油、またはラッカセイ油等の食用油、  
並びに、エリキシル剤及び同様な薬剤学的賦形剤で香味付けされた乳剤を含む。  
水性懸濁剤用の適当な分散化剤または懸濁化剤は、トラガカント、アカシア、ア

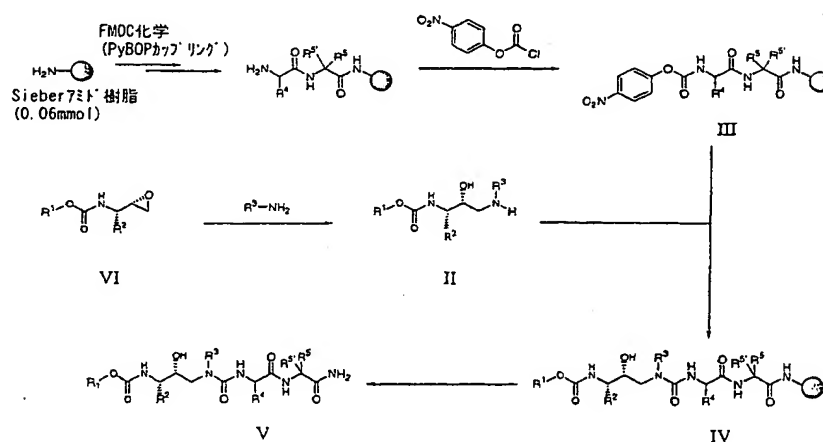
ルギン酸塩、デキストラン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、またはゼラチン等の合成及び天然のゴム質を含む。

# 【0047】

アルツハイマー病を治療または予防する場合、適当な用量レベルは、1日当たり約0.01から250mg/kg（体重）であり、好適には1日当たり約0.01から100mg/kgであり、特に1日当たり約0.01から5mg/kgである。それらの化合物は、1日当たり1回から4回の治療方式で投与されてよい。しかし、幾つかのケースでは、これらの範囲外の用量を使用することもできる。

# 【0048】

## 【化6】



# 【0049】

## 手順に関する全般的手順

すべての化合物の合成に並行合成技法を用いた。Quest 210 合成装置 [Argonaut Technologies, Inc] を用いて固相化学を実施した。記載されている場合、質量指向 (mass-directed) 分取 HPLC による精製は、所望化合物に対応する分子量の化合物が検出されたときに分画採取を開始するように、MassLynx 3.3/FractionLynx コントロール [Micromass, UK] 下で稼働する Platform

m L C Z 質量分析計を用いる、分取逆相HPLCを指している。分取HPLCでは、一定の0.1%トリフルオロ酢酸と共に20%→100%の一般的なアセトニトリル/水勾配を用い、そして、質量分析計は、陽イオン化モードにおけるAPCIプローブを用いて操作した。得られた精製サンプルから、凍結乾燥により溶媒を除去した。

#### [0050]

すべての生成物Vは、0.1%TFA水溶液と共に全(full)5%→95%MeCN勾配を用いてダイオードアレイ検出(210から250nm)及びAPCI検出(150から850amu)を利用する分析用LC-MSにより分析した。各ケースにおいて質量スペクトルの強いM+Na+ピークを観測した。

#### [0051]

##### VI→IIへの転換

0.20mmolのアミンR<sup>3</sup>-NH<sub>2</sub>を計量して試験管に入れ、0.5mlのイソプロピルアルコール中の0.067mmolのエポキシドVI[式中、R<sup>1</sup>=tert-ブチル、R<sup>2</sup>=ベンジル、CAS RN 98737-29-2; R<sup>2</sup>=ベンジル、CAS RN 128018-44-0]で処理し、試験管加熱ブロック内において、65℃で16時間加熱した。そのサンプルを冷まし、濃縮(SpeedVac)し、DMSO(0.5ml)に溶解し、質量指向分取HPLCで精製することにより、そのトリフルオロ酢酸塩として所望の化合物IIを得た。以下で示されているように、これをIIIとの反応で直接使用することにより、IVを得た。

#### [0052]

##### 化合物Vの合成

50mg(0.030mmol)のFMOC-Sieberアミド樹脂をQuest 210固相反応器に入れ、30分間混合しながらピペリジン/DMF(0.5ml; 1:1混合物)で処理した。その反応器を排液し、DMA(10×1ml)で洗浄した。

#### [0053]

##### ステップ1

その反応器に、DMA中における1mlのFmoc-NH-CH(R<sup>5</sup>)-COOHの0.1M溶液を加え、続いて、HOBtとHunigの塩基（共に0.5M）の0.2mlのDMA混合溶液、並びに、DMA中における0.5mlのPyBOPの0.2M溶液を加えた。その反応器を60分間混合し、排液し、DMA（10×1ml）で洗った。その反応器をピペリジン/DMF（0.5ml；1：1混合物）で処理し、30分間混合した。その反応器を排液し、DMA（10×1ml）で洗浄した。

## 【0054】

## ステップ2

その反応器に、DMA中における1mlのFmoc-NH-CH(R<sup>4</sup>)-COOHの0.1M溶液を加え、続いて、HOBtとHunigの塩基（共に0.5M）の0.2mlのDMA混合溶液、並びに、DMA中における0.5mlのPyBOPの0.2M溶液を加えた。その反応器を60分間混合し、排液し、DMA（10×1ml）で洗った。その反応器をピペリジン/DMF（0.5ml；1：1混合物）で処理し、30分間混合した。その反応器を排液し、DMA（10×1ml）で洗浄した。

## 【0055】

## ステップ3

その反応器を1,2-ジクロロエタン（DCE）（10×1ml）で洗浄し、THF/DCE（1：1）中におけるクロロギ酸p-ニトロフェニルとHunigの塩基（それぞれ0.1M）の1.0mlの混合溶液で処理した。その反応器を60分間混合し、排液し、そしてDCE（10×1ml）で洗浄することにより、IIIを得た。

## 【0056】

## ステップ4

その反応器をDMA（10×1.0ml）で洗浄し、Hunigの塩基（0.2M）を含有する1.0mlのDMA中における適当なアミンIIで処理した。その反応器を16時間混合し、排液し、そして、DMA（5×1.0ml）、MeOH（2×1.0ml）、及びDCE（10×1.0ml）で洗浄することにより、IVを得た。



より、IVを得た。

【0057】

#### ステップ5

その反応器をDCM中における0.5mlのTFAの1%溶液で処理し、30分間放置した。その反応器を試験管に排液した。更に5回、TFAでの同一の処理を実施した。結果として得られた濾液を濃縮し、その粗生成物を質量指向分取HPLCで精製することにより、要求された化合物Vを得た。

【0058】

化学式 $R^3-NH_2$ 及びVIの化合物は、商業的に入手可能であるか、先行技術において既知であるか、もしくは、標準的な方法により、商業的に入手可能な化合物または既知の化合物から調製することができる。

【0059】

上述のプロセスから当所得られたいずれの化学式Iの化合物も、適切な場合、当技術分野において既知の技法により、その後の操作で、化学式Iの更なる化合物に変え得ることが理解されよう。例えば、 $R^5$ が水素である化合物は、標準的な酸化反応により、 $R^5$ と $R^5$ が一緒になってオキシ基を形成している化合物へ転換することができる。

【0060】

また、一つの反応から1種類より多くの異性体得られる場合には、生じたこれらの異性体の混合物を、慣習的な手段により、分離できることも理解されよう。

【0061】

本発明による化合物を調製するための上述のプロセスが立体異性体の混合物をもたらす場合には、これらの異性体を、分取クロマトグラフィー等の慣習的な技法により分離することができる。これらの新規な化合物は、ラセミ形態で調製されることもあるし、あるいは、エナンチオ特異的合成または分割のいずれかにより、個々の鏡像異性体を調製することもできる。

【0062】

上述の合成シーケンスの何らかのステップ中に、関連するいずれかの分子に存

在する感受性基または反応性基を保護することが必要、及び／又は、望ましい場合があり得る。これは、例えばJ. F. W. McOmie編集の「有機化学における保護基 (Protective Groups in Organic Chemistry)」(Plenum Press, 1973年) ; 及び、T. W. Greene & P. G. M. Wutsによる「有機合成における保護基 (Protective Groups in Organic Synthesis)」(John Wiley & Sons, 1991年) に記載されているもの等の、慣習的な保護基により果たすことができる。それらの保護基は、その後に行われる都合のよい段階で、当技術分野において既知の方法により取り除くことができる。

【0063】

本発明の化合物の活性レベルを決定するために使用することができる典型的な検定法は以下の通りである：

(1) ヒトapp695を発現するマウス神経芽細胞腫神経 (neuro) 2a細胞を、10mMの無菌酪酸ナトリウムの存在下において、50から70%の密集度 (confluency) で培養する。

【0064】

(2) これらの細胞を、最少必須培地 (MEM) (フェノールレッドを含まない) + 10%のウシ胎児血清 (FBS)、50mMのHEPES緩衝液 (pH 7.3)、1%のグルタミン、0.2mg/mlのG418抗生物質、10mMの酪酸ナトリウム中の30,000個/ウェル/100 $\mu$ Lで、96-ウェル・プレートに入れる。

【0065】

(3) 化合物プレートの希釈液を作成する。原液を5.5%のDMSO/110 $\mu$ Mの化合物にまで希釈する。それらの化合物を激しく混合し、使用するまで4℃で保存する。

【0066】

(4) 10 $\mu$ Lの化合物/ウェルを加える。プレートを手短に混合し、37℃のインキュベーター内で18時間放置する。

## 【0067】

(5) 90  $\mu$ Lの培養上澄み液を除去し、氷冷した25mMのHEPES (pH. 3)、0.1%のBSA、1.0mMのEDTA (+広スペクトルプロテアーゼ阻害物質カクテル; 96-ウェル・プレート内へ予め分割供給) で1:1に希釈する。混合し、氷上で保持するか、あるいは-80℃で凍結させる。

## 【0068】

(6) 各ウェルに、100  $\mu$ Lの温かいMEM+10%のFBS、50mMのHEPES (pH7.3)、1%のグルタミン、0.2mg/mlのG418、10mMの酪酸ナトリウムを加え戻し、プレートを37℃のインキュベーターに戻す。

## 【0069】

(7) 例えばELISAアッセイにより、アミロイドペプチドレベルを決定するのに必要な試薬を調製する。

## 【0070】

(8) それらの化合物が細胞毒性であるかどうかを決定するため、化合物供与後の細胞生死判別を、レドックス染料還元の使用により評価する。典型的な例は、レドックス染料MTS (Promega) と電子カップリング試薬PESとの組合せである。製造業者の指示に従ってこの混合物を作成し、室温で放置する。

## 【0071】

(9) 標準的なELISA技法により、適当な容量の希釈培養液を用いて、アミロイドペプチド40及び42ペプチドを定量する。

## 【0072】

(10) これらの細胞に、15  $\mu$ L/ウェルのMTS/PES溶液を加える。混合し、37℃で放置する。

## 【0073】

(11) 吸光度値が約1.0になったときに、プレートの読取りを行う (還元されたホルマジン生成物を分散させるため、読取りを行う前に手短に混合する)。

## 【0074】

本発明の実施例はすべて、上述の検定において、500nm未満、好適な場合には200nm未満、最も好適な場合には100nm未満のED<sub>50</sub>を有していた。

## 【0075】

上述の方法により作成された以下の実施例は、本発明を例証するものである。

## 【0076】

実施例1. L-フェニルアラニンアミド、N-[[[3-[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル](フェニルメチル)アミノ]カルボニル]-L-ロイシル-, [R-(R\*, S\*)]-

m/z 696.4 (M+Na)<sup>+</sup>。

## 【0077】

実施例2. L-フェニルアラニンアミド、N-[[[3-[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ]-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル](フェニルメチル)アミノ]カルボニル]-L-ロイシル-, [R-(R\*, S\*)]-

m/z 730.4 (M+Na)<sup>+</sup>。

## 【0078】

実施例3. L-フェニルアラニンアミド、N-[[[3-[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ]-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル](フェニルエチル)アミノ]カルボニル]-L-ロイシル-, [R-(R\*, S\*)]-

m/z 744.4 (M+Na)<sup>+</sup>。

## 【0079】

実施例4. L-フェニルアラニンアミド、N-[[[3-[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ]-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル][(4-フェノキシフェニル)エチル]アミノ]カルボニル]-L-ロイシル-, [R-(R\*, S\*)]-

m/z 836.4 (M+Na)<sup>+</sup>。

## 【0080】

実施例5. L-フェニルアラニンアミド、N- [ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] [ (4-クロロフェニル) メチル] アミノ] カルボニル] -L-ロイシル-、[R- (R\*、S\*) ] -

$m/z$  764.3 (M+Na)<sup>+</sup>。

[0081]

実施例6. L-フェニルアラニンアミド、N- [ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] [ (3-クロロフェニル) メチル] アミノ] カルボニル] -L-ロイシル-、[R- (R\*、S\*) ] -

$m/z$  764.3 (M+Na)<sup>+</sup>。

[0082]

実施例7. L-フェニルアラニンアミド、N- [ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] [ (2-クロロフェニル) メチル] アミノ] カルボニル] -L-ロイシル-、[R- (R\*、S\*) ] -

$m/z$  764.3 (M+Na)<sup>+</sup>。

[0083]

実施例8. L-フェニルアラニンアミド、N- [ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] [ (2-ピリジル) エチル] アミノ] カルボニル] -L-ロイシル-、[R- (R\*、S\*) ] -

$m/z$  745.4 (M+Na)<sup>+</sup>。

[0084]

実施例9. L-フェニルアラニンアミド、N- [ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] [ (2-フリル) メチル] アミノ] カルボニル] -L-ロイシル-、[R- (R\*、S\*) ] -

$m/z$  720.4 (M+Na)<sup>+</sup>。

## 【0085】

実施例10. L-フェニルアラニンアミド、N- [ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] [ (4-トリフルオロメトキシフェニル) メチル] アミノ] カルボニル] -L-ロイシル-、 [R- (R\*、S\*)] -

$m/z$  814.4 (M+Na)<sup>+</sup>。

## 【0086】

実施例11. L-フェニルアラニンアミド、N- [ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) アミノ] カルボニル] -L-フェニルアラニル-、 [R- (R\*、S\*)] -

$m/z$  778.4 (M+Na)<sup>+</sup>。

## 【0087】

実施例12. L-フェニルアラニンアミド、N- [ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) アミノ] カルボニル] -L-ノルロイシル-、 [R- (R\*、S\*)] -

$m/z$  744.4 (M+Na)<sup>+</sup>。

## 【0088】

実施例13. L-フェニルアラニンアミド、N- [ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) アミノ] カルボニル] -L-ノルバリル-、 [R- (R\*、S\*)] -

$m/z$  730.4 (M+Na)<sup>+</sup>。

## 【0089】

実施例14. L-フェニルアラニンアミド、N- [ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) アミノ] カルボニル] -L-フェニルグリシル-、 [R- (R\*、S\*)] -

$m/z$  764.4 (M+Na)<sup>+</sup>.

【0090】

実施例15. L-フェニルアラニンアミド、N-[[[3-[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ]-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル](フェニルエチル)アミノ]カルボニル]-L-アラニル-、[R-(R\*, S\*)]-

$m/z$  702.3 (M+Na)<sup>+</sup>.

【0091】

実施例16. L-フェニルアラニンアミド、N-[[[3-[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ]-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル](フェニルエチル)アミノ]カルボニル]-L-イソロイシル-、[R-(R\*, S\*)]-

$m/z$  744.4 (M+Na)<sup>+</sup>.

【0092】

実施例17. L-フェニルアラニンアミド、N-[[[3-[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ]-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル](フェニルエチル)アミノ]カルボニル]-L-バリル-、[R-(R\*, S\*)]-

$m/z$  730.4 (M+Na)<sup>+</sup>.

【0093】

実施例18. L-ロイシンアミド、N-[[[3-[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ]-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル](フェニルエチル)アミノ]カルボニル]-L-ロイシル-、[R-(R\*, S\*)]-

$m/z$  710.4 (M+Na)<sup>+</sup>.

【0094】

実施例19. L-ノルロイシンアミド、N-[[[3-[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ]-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル](フェニルエチル)アミノ]カルボニル]-L-ロイシル-、[R-(R\*, S\*)]-

$m/z$  710.4 (M+Na)<sup>+</sup>.

【0095】

実施例20. L-ノルバリンアミド、N-[[[3-[(ベンジルオキシ)

カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) アミノ] カルボニル] -L-ロイシル-, [R-(R\*, S\*)] -

$m/z$  696.4 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0096]

実施例21. L-フェニルグリシンアミド、N-[ [3- [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) アミノ] カルボニル] -L-ロイシル-, [R-(R\*, S\*)] -

$m/z$  730.4 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0097]

実施例22. D-ロイシンアミド、N-[ [3- [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) アミノ] カルボニル] -L-ロイシル-, [R-(R\*, S\*)] -

$m/z$  710.4 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0098]

実施例23. L-アラニンアミド、N-[ [3- [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) アミノ] カルボニル] -L-ロイシル-, [R-(R\*, S\*)] -

$m/z$  668.4 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0099]

実施例24. L-イソロイシンアミド、N-[ [3- [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) アミノ] カルボニル] -L-ロイシル-, [R-(R\*, S\*)] -

$m/z$  710.4 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0100]

実施例25. L-バリンアミド、N-[ [3- [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) アミノ] カルボニル] -L-ロイシル-, [R-(R\*, S\*)] -

$m/z$  696.4 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0101]



実施例 26. L-ロイシンアミド、N- [ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) アミノ] カルボニル] -, [R- (R\*, S\*)] -

$m/z$  597.3 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0102]

実施例 27. L-フェニルグリシンアミド、N- [ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) アミノ] カルボニル] -, [R- (R\*, S\*)] -

$m/z$  617.3 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0103]

実施例 28. L-イソロイシンアミド、N- [ [ [3- [ [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] -2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] (フェニルエチル) アミノ] カルボニル] -, [R- (R\*, S\*)] -

$m/z$  597.3 (M+Na)<sup>+</sup>.

【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07K5/06 A61K38/05		Intl. Joint Application No. PCT/GB 01/00855
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07K A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 92 08698 A. (MONSANTO) 29 May 1992 (1992-05-29) see page 115, compounds 4-6 and 11, and page 116, compounds 2-3, 5-6	1-3
A	H STEINER ET AL.: "Amyloidogenic function of Alzheimer's disease-associated presenilin 1 in the absence of endoproteolysis" BIOCHEMISTRY, vol. 38, no. 44, 1999, pages 14600-14605, XP002179219 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON, PA., US ISSN: 0006-2960 the whole document	1-8
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance 'E' earlier document but published on or after the international filing date 'L' document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention 'X' document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone 'Y' document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art 'd' document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 4 October 2001		Date of mailing of the international search report 16/10/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5916 Patentlaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 051 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Masturzo, P

Form PCT/ISA/210 (second sheet) July 1992

BEST AVAILABLE COPY

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l. Patent Application No.

PCT/GB 01/00855

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9208698	A	29-05-1992	AT 170169 T 15-09-1998
			AT 155779 T 15-08-1997
			AT 164839 T 15-04-1998
			AT 147378 T 15-01-1997
			AT 136888 T 15-05-1996
			AT 196466 T 15-10-2000
			AT 196759 T 15-10-2000
			AU 9053191 A 11-06-1992
			AU 662114 B2 24-08-1995
			AU 9085191 A 11-06-1992
			AU 661667 B2 03-08-1995
			AU 9092591 A 11-06-1992
			AU 9125191 A 11-06-1992
			AU 662309 B2 31-08-1995
			AU 9133291 A 11-06-1992
			CA 2096407 A1 20-05-1992
			CA 2096409 A1 20-05-1992
			CA 2096525 A1 20-05-1992
			CA 2096528 A1 20-05-1992
			DE 69118907 D1 23-05-1996
			DE 69124110 D1 20-02-1997
			DE 69126987 D1 04-09-1997
			DE 69126987 T2 05-03-1998
			DE 69129235 D1 14-05-1998
			DE 69129235 T2 12-11-1998
			DE 69130070 D1 01-10-1998
			DE 69130070 T2 29-04-1999
			DE 69132423 D1 26-10-2000
			DE 69132423 T2 26-04-2001
			DE 69132439 D1 09-11-2000
			DE 69132439 T2 03-05-2001
			DK 558603 T3 14-12-1998
			DK 554400 T3 16-02-1998
			DK 558630 T3 11-05-1998
			DK 558657 T3 07-07-1997
			DK 558673 T3 29-07-1996
			DK 735019 T3 23-10-2000
			DK 731088 T3 16-10-2000
			EP 0558603 A1 08-09-1993
			EP 0554400 A1 11-08-1993
			EP 0558630 A1 08-09-1993
			EP 0558657 A1 08-09-1993
			EP 0558673 A1 08-09-1993
			EP 0735019 A2 02-10-1996
			EP 0731088 A2 11-09-1996
			EP 0813867 A2 29-12-1997
			EP 08158 A2

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) July 1992

BEST AVAILABLE COPY

## フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72)発明者 スミス, エイドリアン・レナード  
イギリス国、エセツクス・シー・エム・  
20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイック・ロード、ターリングス・パーク

(72)発明者 ステイーブンソン, グレアム・アーバイン  
イギリス国、エセツクス・シー・エム・  
20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイック・ロード、ターリングス・パーク

Fターム(参考) 4C084 AA02 AA07 BA01 BA08 BA14  
BA23 BA31 CA59 DC32 NA14  
ZA161 ZA162 ZC202  
4H045 AA10 BA11 EA28 EA34 FA34